FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1920

THESE

N° .....

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

ÉTUDE COMPARÉE

DE LA

Résistance aux Poisons

SUIVANT L'AGE

PAR

MARCEL GUÉDON

Externe des Hôpitaux

Né le 13 Septembre 1887, à Alger

Président : M. CH RICHET, *Professeur*

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR

93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

—

1920

Faculté de Médecine de Paris

LE DOYEN : M. ROGER

Professeurs	MM.
Anatomie	NICOLAS
Médecine opératoire	CUNEO
Physiologie	CH. RICHET
Physique médicale	WEISS
Chimie organique et chimie générale	DESGREZ
Bactériologie	BEZANCON
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	BRUMPT
Pathologie et Thérapeutique générale	N.
Pathologie médicale	VAQUEZ
Pathologie chirurgicale	GOSSET
Anatomie pathologique	LETULLE
Histologie	PRENANT
Opérations et appareils	DUVAL
Pharmacologie et matière médicale	POUCHET
Thérapeutique	CARNOT
Hygiène	BERNARD
Médecine légale	BALTHAZARD
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MÉNÉTRIER
Pathologie expérimentale et comparée	ROGER
Clinique médicale	ACHARD WIDAL GILBERT CHAUFFARD
Hygiène et clinique de la 1re enfance	MARFAN
Maladies des enfants	HUTINEL
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	DUPRÉ
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JEANSELME
Clinique des maladies du système nerveux	PIERRE MARIE
Clinique des maladies contagieuses	TEISSIER
Clinique chirurgicale	PIERRE DELBET QUENU LEJARS HARTMANN
Clinique ophtalmologique	DE LAPERSONNE
Clinique des maladies des voies urinaires	LEGUEU
Clinique d'accouchement	BAR COUVELAIRE RIBEMONT DES SAIGNES
Clinique gynécologique	J. L. FAURE
Clinique chirurgicale infantile	AUGUSTE BROCA
Clinique thérapeutique	ALBERT ROBIN
Clinique d'otorhino laryngologie	SEBILEAU

Agrégés en exercice

MM.

ALGLAVE
BRANCA
CAMUS
CASTAIGNE
CHAMPY
CHEVASSU
DESMARET
GOUGEROT
GRÉGOIRE
GUENIOT
GUILLAIN
JEANNIN
JOUSSET ANDRÉ
LABBE (HENRI)
LAIGNEL-LAVASTINE
LANGLOIS
LECÈNE
LEMIERRE
LENORMANT
LEQUEUX
LEREBOULLET
LERI
LŒPER
MOCQUOT
MULON
NICLOUX
NOBÉCOURT
OKINCZYC
OMBRÉDANNE
RATHERY
RETTERER
RIBIERRE
RICHAUD
ROUSSY
ROUVIÈRE
SCHWARTZ (A)
SICARD
TANON
TERRIEN
TIFFENEAU
VILLARET
ZIMMERN

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A MA MÈRE

A MON FRÈRE

A MA TANTE

A MA FILLEULE

A MES AMIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR CH. RICHET

MEMBRE DE L'INSTITUT

Hommage de profonde reconnaissance pour l'honneur qu'il nous a fait de présider notre thèse.

A LA MÉMOIRE DE MES AMIS

TOMBÉS AU CHAMP D'HONNEUR

A LA MÉMOIRE DE MES MAITRES

DES HOPITAUX D'ALGER ET DE PARIS

A MES MAITRES

DES HOPITAUX D'ALGER ET DE PARIS

A MONSIEUR LE DOCTEUR ED. LESNÉ

MÉDECIN DE L'HOPITAL TROUSSEAU

Témoignage de profonde reconnaissance pour l'accueil qu'il nous a fait dans son service et les conseils qu'il a bien voulu nous donner.

AU DOCTEUR LÉON BINET

Témoignage de gratitude pour son amical concours.

INTRODUCTION

Il est classique de considérer le jeune animal comme un être essentiellement fragile, présentant une sensibilité particulièrement marquée pour les diverses intoxications. Il nous a semblé intéressant de demander à l'expérimentation le degré de résistance à différents poisons, d'animaux d'âge variable.

Le problème a été abordé par divers auteurs et, après avoir rapporté le résultat des expériences anciennes, nous voudrions exposer les conclusions des recherches entreprises sur ce sujet, avec MM. Ed. Lesné, et Léon Binet. Ce travail comprendra ainsi :

1° L'exposé des recherches antérieures.

2° Une série de travaux nouveaux sur cette question.

3° La discussion des résultats obtenus dans le domaine expérimental.

4° Des considérations d'ordre pratique susceptibles de guider la posologie médicamenteuse infantile.

CHAPITRE I

Etude des travaux bibliographiques consacrés à l'expérimentation de la résistance des jeunes animaux

Dans ses « Leçons sur les effets des substances toxiques et médicamenteuses » (1857, page 335) Claude Bernard amorce ce problème : « Le poids augmente plus vite que sa résistance, de sorte qu'un animal résiste d'autant mieux par rapport à son poids, que celui-ci est plus faible. Les résultats sont tout à fait analogues si on envisage la consommation d'oxygène. Un gros lapin en consomme moins par kilog et par heure qu'un petit lapin. Le kilogramme d'un petit lapin exige plus de poison pour mourir comme il exige plus d'oxygène pour vivre ».

Paul Bert, dans ses « Leçons sur la physiologie comparée de la respiration » (1870, page 421), étudie de près les variations de résistance à la strychnine de différents petits chiens par rapport à un chien

adulte. « Pour tuer un chien de taille moyenne, un chien pesant 6 à 7 kilogrammes, il suffit de lui injecter sous la peau, 15 milligrammes de sulfate de strychnine : la mort surviendra en un quart d'heure à peu près. Or, un petit chien vivait encore vingt-quatre heures après l'injection, sous la peau, de 7 milligrammes 7 de ce sel toxique ; ce chien pesait 625 grammes, la dose qu'il avait reçue correspondait donc pour un chien de taille moyenne (6 kilog 250) à 77 milligrammes c'est-à-dire plus de cinq fois la dose rapidement mortelle. Pour tuer un autre de ces petits animaux qui pesait 610 grammes, il fallait lui donner 15 milligrammes de la substance : en d'autres termes, plus de dix fois la dose mortelle proportionnellement au poids pour un chien de taille moyenne. Encore la mort ne survint-elle qu'après plus de deux heures et elle fut graduelle, les respirations étant de plus en plus rares et de plus en plus faibles, au lieu d'être, comme elle l'eût été chez l'adulte, instantanée, foudroyante. Notons enfin, qu'ayant administré à un troisième animal une dose qui correspondait, proportionnellement à son poids, à la dose limite d'un adulte, soit 1 milligramme 3 pour un chien de 650 grammes, les accidents convulsifs survinrent au bout de 7 minutes, c'est-à-dire après le même temps que chez l'adulte ; ils duraient encore 5 heures après, quand on sacrifia l'animal ».

J. P. Langlois et G. Desbouis (1907) soumettant des animaux à des vapeurs d'hydrocarbures, en mi-

lieu confiné, constatent que les chiens adultes succombent alors que les petits chiens résistent.

G. H. Whipple (1912) dans des recherches récentes, constate la résistance exagérée au chloroforme des petits animaux par rapport aux animaux adultes et E. A. Graham (1915) admet que la résistance des animaux en bas âge à l'empoisonnement au chloroforme est due à la haute teneur du foie en glycogène, jusqu'à 9 % du poids du foie.

Telles sont les observations, rapportées dans la littérature biologique, qui déjà nous permettent d'envisager une hyper-résistance des petits animaux à différents poisons par rapport aux animaux adultes. Les travaux qui suivent vont nous montrer qu'en réalité une distinction s'impose

Ou bien il s'agit d'un poison administré par la voie sous-cutanée ou intrapéritonéale.

Ou bien il s'agit d'un poison inhalé par les voies respiratoires.

Les résultats sont variables dans les deux cas.

CHAPITRE II

Contribution à l'étude de la résistance des jeunes animaux

a) *Poisons administrés par la voie sous-cutanée ou intrapéritonéale.*

I. Intoxication par le *chlorhydrate de morphine.*

Un chat de 25 jours, pesant 320 gr., reçoit 2 centigrammes 25 de chlorhydrate de morphine (injection intrapéritonéale) : il résiste.

Un chat de 32 jours (600 gr.) reçoit 0 gr. 04 de morphine : il survit.

Un chat adulte de 2 kilog. 600 reçoit 0 gr. 15 de morphine et meurt 4 heures après.

II. Intoxication par le *sulfate de strychnine.*

Un chat de 20 jours, pesant 80 gr., survit à une injection intrapéritonéale de 0 millig. 05 de strychnine (soit 0 millig. 62 par kilogramme).

Un chat, de 60 jours, d'un poids de 950 grammes,

reçoit 0 millig. 25 de strychnine et survit (soit 0 millig.26 par kilog).

Un chat adulte de 2 kilog. 100 est tué par une injection de 0 millig. 5 de strychnine (soit 0 millig. 24 par kilogramme).

III. Intoxication par le *chlorhydrate de cocaïne*.

Une souris de 9 jours (5 gr.) résiste à une injection de 0 millig. 5 de chlorhydrate de cocaïne.

Une souris de 14 jours (10 gr.) meurt sous l'influence d'une injection d'un milligramme de cocaïne.

Une souris adulte de 20 grammes survit avec un milligramme, mais succombe avec deux milligrammes de cocaïne.

Tous ces faits nous montrent à quel degré les jeunes animaux résistent aux poisons beaucoup mieux que les animaux adultes.

B. *Poisons administrés par les voies respiratoires.*

Avec MM. E. Lesné et L. Binet, nous avons étudié en ce sens la résistance aux vapeurs chloroformiques et à l'intoxication par le gaz d'éclairage.

I. Intoxication par le *chloroforme*.

a) Dans une même cloche on place deux cobayes : l'un de 6 jours pesant 70 grammes, l'autre adulte, pesant 400 grammes. Dans cette cloche on fait arriver un courant d'air barbotant au préalable dans du chloroforme. Au bout de 15 minutes, le petit cobaye

est mort et la mort ne se produit pour le gros cobaye qu'au bout de 25 minutes.

b) Deuxième expérience avec le même dispositif. On place un cobaye de 10 jours, pesant 92 grammes, et un cobaye adulte, de 365 grammes. L'air chargé de vapeurs de chloroforme arrive dans la cloche pendant 25 minutes ; le petit cobaye est mort, le gros respire encore et, retiré de la cloche, il se réveille rapidement et survit dans la suite.

II. Intoxication par le *gaz d'éclairage*.

On place sous une cloche un cobaye adulte de 660 grammes et un cobaye jeune de 18 jours, pesant 115 gr. ; on fait arriver le gaz d'éclairage lentement pendant 23 minutes. Les deux animaux, 18 minutes après le début de l'expérience, sont couchés inertes et la respiration persiste.

A la fin de l'expérience on retire les deux cobayes de la cloche : la respiration existe encore mais superficielle et rapidement le petit cobaye meurt alors que le gros, 5 minutes plus tard, semble complètement rétabli et court dans le laboratoire.

CHAPITRE III

Explication de ces différents faits

Les faits qui précèdent, visant la résistance de l'animal à des doses toxiques élevées, nous montrent que, devant l'intoxication brutale, les jeunes animaux ont un degré de résistance variable selon le mode d'administration du poison. Placés dans une même cloche dont l'atmosphère est viciée, deux cobayes : l'un jeune, l'autre adulte, se comportent d'une façon toute différente. Le petit meurt le premier et ces faits, croyons-nous, s'expliquent par une ventilation exagérée des animaux de petite taille. De cette façon le petit absorbe une quantité de poison beaucoup plus grande que l'animal adulte.

Par contre, soumis à des injections toxiques sous-cutanées ou intrapéritonéales, le jeune animal résiste beaucoup mieux que l'animal adulte.

Ces faits sont susceptibles d'explications multiples et semblent devoir s'expliquer par des considérations

d'ordre glandulaire et tissulaire. Les glandes à fonction antitoxique fonctionnent, en effet, d'une façon particulièrement précoce.

Le foie, au moment de la naissance, renferme déjà du glycogène et, comme l'a montré M. Roger, est déjà capable d'arrêter les alcaloïdes ; l'étude en a été faite sur un embryon humain par cet auteur qui rapporte l'expérience suivante : sur un fœtus tué par céphalotripsie, on prend, aussitôt après l'extraction, un morceau de foie et un morceau de rate pesant le même poids. Chaque échantillon est trituré avec la même quantité de nicotine et le liquide filtré est injecté à quatre grenouilles du même poids.

A reçoit $\frac{1}{2}$ cc. du liquide trituré avec la rate
B » $\frac{1}{2}$ cc. » » » » le foie
C » 1 cc. » » » » la rate
D » 1 cc. » » » » le foie

Quelques minutes après l'injection, la grenouille C est prise d'accidents très graves et, au bout de 10 minutes, elle paraît morte. La grenouille D résiste 7 minutes. Au bout de ce temps, elle présente des accidents à peu près semblables à ceux de la précédente et, quarante minutes après l'injection, elle est anéantie, mais, au bout de quelques heures, elle commence à se remettre et le lendemain elle est parfaitement remise ; la grenouille C est morte. Quant à la grenouille B elle n'a présenté aucun accident. La grenouille A, dix minutes après l'injection, a présenté un peu de paralysie, mais les accidents ont été passa-

gers et n'ont duré que quelques heures ». Ces résultats ont été ultérieurement confirmés par Pétrone.

Les glandes surrénales sont également développées chez l'embryon humain. J. P. Langlois et Rehns ont montré que, pendant la période fœtale, les capsules surrénales renfermaient de l'adrénaline et ces recherches ont été confirmées par A. Cévidalli. Tout récemment, A. Chauffard, G. Laroche et A. Grigault, étudiant la teneur en cholestérine des capsules surrénales aux différents stades de la vie fœtale, insistaient de leur côté sur la présence de cholestérine dans ces glandes, déjà avant le début de la vie extra-utérine.

Ces données biologiques nous montrent que la défense de l'organisme jeune contre les poisons, peut se faire activement par suite du développement parfait des organes à rôle antitoxique. Bien plus, on sait que les tissus des jeunes ont une vitalité particulièrement grande se traduisant par des combustions intenses. Ch. Richet a justement insisté sur le taux élevé des échanges respiratoires des jeunes animaux comparés à ceux des animaux adultes. Puisqu'ils brûlent plus, les tissus des jeunes peuvent aussi détruire davantage de poisons.

Enfin l'intégrité des organes éliminateurs chez les êtres jeunes est un fait sur lequel il est bon d'insister et permet de concevoir que chez eux l'élimination des poisons est plus rapide.

CHAPITRE IV

Considérations d'ordre pratique susceptibles de guider la posologie médicamenteuse infantile

Les faits expérimentaux qui précèdent permettent de conclure à une résistance particulièrement développée des jeunes animaux aux poisons administrés à *doses rapidement mortelles*. Il serait intéressant d'envisager la résistance à des *doses lentement mortelles*. Mais les données biologiques que nous rapportons ne nous permettent-elles pas de tirer des conclusions d'ordre pratique concernant la résistance du jeune enfant ?

L'enfant supporte facilement la morphine, la codéine et l'opium (on peut citer les nourrices perses qui font avaler des boulettes d'opium à leurs enfants bruyants). Il supporte également bien le chloroforme et l'administration brusque de cet anesthésique, suivant la méthode de St-Germain, a été faite bien souvent chez lui sans accidents. Enfin, la bella-

done et le mercure sont bien tolérés par les jeunes sujets.

La remarquable tolérance des nourrissons à des doses médicamenteuses beaucoup plus élevées que celles ordinairement ordonnées est un fait qui mérite d'être retenu et doit faire envisager des modifications dans la posologie médicamenteuse infantile.

CONCLUSIONS

Fragile devant le froid et l'inanition, le jeune animal nous a paru nettement résistant aux poisons administrés à doses élevées. De jeunes chats résistent à des injections de 0 gr. 06 et 0 gr. 07 de morphine par kilogr. alors qu'un chat adulte meurt avec 0 gr. 05 par kilogr.

Un chat nouveau-né résiste à 0 mg. 62 de sulfate de strychnine par kilog., la moitié de cette dose tue un chat adulte.

Une jeune souris résiste à une injection de 0 millig. 1 de chlorhydrate de cocaïne par gramme d'animal, dose qui est mortelle pour une souris plus âgée.

Par contre, les petits meurent plus rapidement que les gros lorsqu'ils sont placés dans une atmosphère toxique, ces faits étant en rapport avec une ventilation exagérée et par suite avec une absorption plus considérable de poison.

Ces données expérimentales sont susceptibles d'applications pratiques visant la posologie médicamenteuse infantile.

Vu le Doyen,
ROGER.

Vu le Président,
CHARLES RICHET.

Vu et permis d'imprimer :
Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,
POINCARÉ.

BIBLIOGRAPHIE

Claude Bernard. — Leçons sur les effets des substances toxiques et médicamenteuses. 1857, page 335.

Paul Bert. — Leçons sur la physiologie comparée de la respiration, 1870, page 421.

A. Cevidalli. — Sur les fonctions des capsules surrénales pendant la vie fœtale. *Archives italiennes de biologie*, LVI, pages 260, 264, 1911.

A. Chauffard, G. Laroche, A. Grigault. — La teneur en cholestérine des surrénales aux différents stades de la vie fœtale, *C R, Société Biologie*, 26 janvier, 1918, page 87.

E. A. Graham. — The résistance of pups to late chloroform poisoning in its relation to liver glycogen, *Journal of experimental medicine*, XXI, n° 185, janvier 1915.

J P. Langlois et G. Desbouis. — Des effets des vapeurs hydro-carbonées sur le sang. *Journal de Physiologie et de pathologie générale*, mars 1907, n° 2.

J. P. Langlois et Rehns. — Les capsules surrénales pendant la période fœtale, C R *Société Biologie*, 1899, page 146.

E. Lesné et Léon Binet. — La résistance aux poisons suivant l'âge, *Bulletin général de thérapeutique*, décembre 1919, page 801, tome 170.

— *Bulletin de Pédiatrie*, séance du 21 octobre 1919.

— *Société de Pathologie comparée,* séance du 11 novembre 1919.

Ch. Richet. — Article asphyxie. *Dictionnaire de Physiologie.*

H. Roger. — Action du foie sur les poisons, thèse Paris, 1887, page 119.

G. H. Whipple. — In susceptibility of pups to chloroform poisoning during the first three weeks of Life. *The journal of experimental medicine,* 1er mars 1912, vol. XV, n° 3.